

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-113-122

UDC 618.3-06:616.12-008.331.1-035.2-085:577.161.2

Poladych I. V.

VITAMIN D IN THE GENESIS OF PREECLAMPSIA: CURRENT UNDERSTANDING OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

iren.poladich@gmail.com

According to data from the World Health Organization (WHO), vitamin D deficiency is a global issue, leading to numerous adverse health outcomes in many countries around the world. Studies show that vitamin D deficiency among pregnant women ranges from 26% to 98%, with over 66% of women having insufficient levels of this vitamin. During pregnancy, the risk of vitamin D deficiency increases due to the elevated needs of both the mother's and fetus's bodies. Vitamin D is a fat-soluble substance and a prohormone that regulates the immune system, affecting both innate and adaptive immunity. It is an essential nutrient for skeletal growth and maintenance, cellular proliferation and differentiation, as well as immune function. It is well-known that the vitamin D regulatory system is involved in many non-classical biological processes. Vitamin D plays a crucial role in placental processes, immune adaptation of the mother's body, endothelial function, and angiogenic balance. This makes it particularly important in the context of the development of various diseases, including the genesis of preeclampsia. All this underscores the necessity of revisiting contemporary consensus documents regarding the role of vitamin D in the onset of preeclampsia.

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, preeclampsia, placenta, immune system, endothelial function, angiogenic balance, literature review.

Connection of the publication with planned research work.

The study is performed like a part of a science program of department of obstetrics and gynecology №1 Bohomolets National Medical University "Preservation and restoration of women's reproductive health in conditions of rapid medical and social changes", state registration number 0123U100920.

Introduction.

According to data from the World Health Organization (WHO), vitamin D deficiency is a global problem that causes numerous negative health consequences in many countries worldwide. The sources of vitamin D are limited to a small number of foods. Cod liver oil not only provides an adequate amount of vitamin D but is also a valuable source of vitamin A and fatty acids. Additionally, eggs and their yolks, mushrooms, and liver are recognized sources of this essential nutrient. However, it is important to emphasize that sunlight remains the primary source of vitamin D, providing 90% of the body's daily requirement for this vitamin [1]. It is crucial that people choose the right foods to ensure sufficient intake of vitamin D for optimal health.

There is a significant prevalence of vitamin D deficiency (VDD) among pregnant women and infants globally. Women with low sun exposure, high body mass index (BMI), low vitamin D intake, and socio-economic challenges associated with poor nutrition are at the greatest risk of vitamin D deficiency (VDD). This results in very low concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in their children and an increased risk of developing nutritional rickets [2].

Factors influencing the concentration of 25(OH)D in pregnant women [3,4] include:

- Skin pigmentation: People with darker skin have higher amounts of melanin, which reduces the skin's ability to synthesize vitamin D under ultraviolet (UV) radiation.
- UV exposure: Vitamin D is synthesized in the skin under the influence of UV rays. Insufficient sun expo-

sure, especially during winter months, can lead to vitamin D deficiency.

- Total skin coverage for religious or cultural reasons: Wearing clothing that fully covers the body limits sun exposure and decreases vitamin D synthesis.

- Social deprivation: Social deprivation may affect vitamin D levels due to dietary limitations, insufficient sun exposure, and limited access to healthcare.

The average prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and newborns is 54% and 75%, respectively, and in the postpartum period – 63% [5-7].

During pregnancy, significant changes occur in the maternal body, including those related to vitamin D metabolism. The production of 1,25(OH)₂D₃ in the kidneys increases, and its serum levels in women in the third trimester of pregnancy are twice as high as in non-pregnant women. There is transplacental transport of calcium and other elements from the mother to the fetus. The levels of total calcium, ionized calcium, magnesium, and phosphorus in the fetus exceed their levels in the maternal blood [8]. Uniquely to pregnancy, circulating 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25[OH]₂D) increases early on to concentrations that are 2-3 times higher than pre-pregnancy levels. Immediately after childbirth, its concentration in the mother returns to baseline values. The vitamin D content in breast milk is directly related to the mother's vitamin D status [9, 10].

It has been established that maternal 25(OH)D is transported through the placenta to the fetus, where, despite having lower metabolic activity compared to 1,25(OH)₂D₃, it regulates fetal skeletal system formation, the development of the endothelium, lymphocytes, skin, dendritic cells, and vascular smooth muscles [11, 12]. The level of 25(OH)D in umbilical cord blood closely correlates with its concentration in maternal blood, confirming the placenta's permeability for this vitamin.

Vitamin D plays a crucial role in placental processes, maternal immune adaptation, endothelial function, and angiogenic balance. This makes it particularly important in the context of the development of many diseases, especially in the genesis of preeclampsia.

The aim of the study.

To conduct a review of updated literature data on the role of vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia.

Object and research methods.

A literature search and analysis were performed using the National Scientific Medical Library of Ukraine, the electronic medical publication databases «PubMed,» «Google Scholar,» «Web of Science,» and other reputable medical literature databases accessed via the Google search engine. Publications from the period between 2019 and August 2024 were included in the analysis. The inclusion criteria were: «Preeclampsia,» «Placentation and Vitamin D,» «Placentation and Preeclampsia,» «Immunity and Vitamin D,» «Immunity and Preeclampsia,» «Endothelial Function and Vitamin D,» and «Endothelial Dysfunction and Preeclampsia.» Duplicates and irrelevant articles were excluded from the study. The effective effect model and the DerSimonian-Laird method were used to substantiate the research data.

Main part.

Mechanisms of Preeclampsia Development are being actively researched worldwide. Over 30 hypotheses have been described, most of which emphasize placentation disorders as a critical factor. Knowledge about the pathophysiology of preeclampsia continues to evolve. Preeclampsia is a complex and multifaceted syndrome with several potential pathways of development. It is a systemic condition characterized by global endothelial dysfunction and multi-organ failure, affecting both maternal and fetal health.

Today, the two-stage model of preeclampsia development, proposed by Redman in 1991, is widely accepted and remains a central dogma in the pathophysiology of preeclampsia. The first stage (placental) is associated with placentation abnormalities due to inadequate trophoblast invasion into the spiral arteries, leading to reduced placental perfusion. The second stage (clinical, maternal) critically depends on the first: it is characterized by the development of a series of biological processes triggered by placental ischemia, resulting in acute maternal syndrome with systemic multi-organ pathology. Despite the detailed description of this two-stage model 30 years ago, there is still a need to reassess the available evidence regarding numerous factors explaining the critical stages of disease progression. These factors include angiogenic and antiangiogenic factors (vascular endothelial growth factor VEGF, placental growth factor PlGF, soluble fms-like tyrosine kinase 1 sFlt-1, soluble endoglin sEng), hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), syncytiotrophoblast microparticles (STBM), autoantibodies to angiotensin II type 1 receptor (AT1-AA), oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress caused by protein misfolding. Early-onset preeclampsia is often caused by placentation disorders, while late-onset preeclampsia may be associated with placental aging and maternal genetic predisposition to cardiovascular and metabolic diseases [13-17].

The pathophysiology of this pregnancy-related disorder remains largely unresolved, as fully understanding its mechanisms and etiology is a complex task. However, several key factors are implicated, such as abnormal placental development, oxidative stress, immune dysfunction, and angiogenic imbalances.

Placental analysis from women with preeclampsia often reveals arterial sclerosis, leading to inadequate perfusion and subsequent ischemia [18].

During preeclampsia, abnormal vascular responses to placentation result in placental hypoxia, which contributes to placental insufficiency. In contrast, normal early pregnancy is characterized by low oxygen levels, promoting the production of the angiogenic factor HIF-1 α . Hypoxic conditions in normal pregnancy are regulated by 2-methoxyestradiol, which blocks HIF-1 α expression. In preeclampsia cases, hypoxia leads to increased production of HIF-1 α and sFlt-1, which in turn causes endothelial dysfunction [19].

Based on international literature analysis, several conclusions can be drawn. First, despite numerous studies, a unified view of the molecular mechanisms of preeclampsia (PE) etiopathogenesis has not been reached. Second, key roles in the development of this pregnancy complication include placentation processes, maternal immune maladaptation, endothelial dysfunction, and angiogenic imbalances; however, their roles differ significantly between early and late PE. Third, over 130 different risk factors for PE have been identified (family history of preeclampsia, chronic hypertension, type 2 diabetes, renal insufficiency, hereditary thrombophilia, etc.), but the available data are often ambiguous and vary depending on the population studied. Thus, the existing contradictions and lack of consensus on individual biological processes involved in PE development necessitate further research into this pregnancy complication [20-23].

This highlights the importance of understanding, diagnosing, and effectively detecting vitamin D deficiency as a factor in the pathogenesis of hypertensive disorders during pregnancy to ensure the well-being of both mothers and their infants.

A total of 49 clinical studies were reviewed, of which 28 were conducted using a case-control method, and 21 were cohort studies. The research was conducted in Iran, China, Ukraine, Romania, Pakistan, the Netherlands, Congo, Ghana, the USA, Australia, France, the UK, Denmark, and India.

All included studies, except for one, showed an association between vitamin D levels and preeclampsia. Only the study by Abbasalizadeh S et al. (2020) did not find a link between vitamin D deficiency and preeclampsia. However, calcium deficiency may increase the risk of preeclampsia by 8.5 times [24].

In the cohort study by Raia-Barjat T et al. (2021), maternal blood concentrations of 25(OH)D were measured at five different pregnancy periods: 20, 24, 28, 32, and 36 weeks. The results showed that 43% of participants who developed preeclampsia had insufficient vitamin D levels during pregnancy [25]. Kelly CB et al. (2020) studied the bioavailability and concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D), and vitamin D binding protein (VDBP) in plasma at approximately 12, 22, and 32 weeks of pregnancy. They found elevated concentrations of 1,25(OH)₂D and decreased levels of VDBP in the third trimester in women who later developed preeclampsia [26]. Several researchers suggest that vitamin D concentration may be a new marker of preeclampsia risk and may be associated with its pathogenesis [27-29].

In a three-year study by Benachi A et al. (2020) involving participants from Belgium and France, no correlation between hypovitaminosis D and preeclampsia was found in the first trimester. However, women with sufficient vitamin D levels had a significantly lower risk of developing preeclampsia [18]. Hu KL et al. (2022) analyzed 25,530 pregnant women and, in a case-control study, found that vitamin D deficiency in early and mid-pregnancy may contribute to preeclampsia development [30]. Dahma G et al. (2022) found that at 32 weeks of pregnancy, a lack of vitamin D may lead to placental hypertension or preeclampsia [31]. Razaghi M et al. (2020) examined the relationship between maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and cord blood in newborns. The findings showed that maternal vitamin D status positively correlates with neonatal vitamin D status [32].

Thorsen SU et al. (2021) studied the role of regulatory T-cells (Treg), important for a balanced immune system. The study was conducted between 28-32 weeks of pregnancy in maternal and cord blood. A positive correlation between 25(OH)D₃ levels in cord blood and aTreg levels was found, concluding that 25(OH)D₃ concentrations may influence the child's immunity [33].

Maugeri A et al. (2019) found that adequate maternal vitamin D levels positively affect pregnancy duration, fetal birth weight, growth, and newborn head circumference [34]. Low vitamin D levels may play a role in the development of preeclampsia and eclampsia, and supplementation may help prevent or reduce their risk [35]. Vivanti AJ et al. (2020) showed that preeclampsia risk was associated with maternal serum 25(OH)D concentrations ≥ 30 ng/mL [8].

Another study aimed to determine the link between preeclampsia and diet, confirming a relationship over five years of follow-up. The dosage of dietary supplements varied across studies, ranging from 400 IU to 300,000 IU per day [36]. A total of 440 participants were examined from March 2016 to June 2019. Nutritional information was obtained through a 78-item questionnaire. Serum 25(OH)D₂ and 25(OH)D₃ concentrations were measured using liquid chromatography. Researchers confirmed the hypothesis that with proper nutrition and quality, preeclampsia does not occur.

Rouhani P et al. (2023) found that among 73,626 participants, each 10 ng/mL increase in circulating 25(OH)D concentration resulted in a 14% reduction in preeclampsia rates [37]. In a study by Harreiter J et al. (2022), covering 154 participants from seven European countries between 2012 and 2015, it was concluded that vitamin D significantly increased its levels in both mothers and newborns [38].

Preeclampsia is usually defined as a systemic syndrome characterized by hypertension and proteinuria that occurs during pregnancy. Early preeclampsia is considered to develop before the 34th week of pregnancy. Impaired extravillous trophoblast (EVT) invasion into the decidua and spiral arteries are key features of this condition. Recent data suggest that calcitriol and calcidiol significantly enhance EVT invasion in vitro. Furthermore, vitamin D deficiency disrupts the function of placental vascular endothelium and affects the expression of the vitamin D receptor (VDR) in the placental endothelium.

It is known that 25(OH)D is transported across the placenta to the fetus, where it regulates fetal skeletal system formation, endothelial development, lymphocytes, skin, dendritic cells, and vascular smooth muscle cells. The level of 25(OH)D in cord blood correlates with its concentration in maternal blood, indicating placental permeability for this metabolite [11, 12, 28].

Ashley B et al. (2022) investigated the mechanisms of 25(OH)D₃ absorption in the placenta, along with its metabolites 24,25(OH)₂D₃ and 1,25(OH)₂D₃, in both the fetus and pregnant women. Key mediators of 25(OH)D₃ absorption, such as CYP27B1, CYP24A1, and VDR, were examined throughout pregnancy [39]. Kelly CB et al. (2020) studied the concentrations of 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, and vitamin D-binding protein (VDBP) in plasma during different pregnancy stages in women with type 1 diabetes, finding a reduction in VDBP levels in the third trimester in women who later developed preeclampsia [26].

Genetic and epigenetic factors also influence vitamin D concentrations in the placenta. Previous studies have shown that DNA methylation, particularly of CYP24A1, plays a significant role. Syncytial trophoblasts express active CYP27B1, VDR, VDBP, and other components involved in vitamin D metabolism [39, 40].

Reddy et al. (2022) examined placental, fetal, and maternal cardiovascular markers in preeclampsia, finding that sFlt-1/PIGF ratios and estimated fetal weight were effective markers [41]. Additionally, Suresh S et al. (2023) confirmed the effectiveness of the sFlt-1/PIGF ratio in predicting pregnancy complications [42]. Bai K et al. (2021) explored exosomes as potential biomarkers for pregnancy diagnosis, noting that exosomes appear in maternal blood as early as six days after conception and increase in number throughout gestation [43].

Vitamin D plays a vital role in physiological processes, including the modulation of oxidative stress, a critical factor in the development of hypertensive conditions [44].

Vitamin D has a vasoprotective effect, and its deficiency leads to endothelial dysfunction (ED). The main features of ED include reduced bioavailability of nitric oxide (NO), a potent endothelium-dependent vasodilator, which contributes to early atherosclerosis development. In endothelial cells, vitamin D regulates NO synthesis by activating endothelial NO synthase (eNOS). Increased reactive oxygen species (ROS) activity contributes to oxidative stress, which inhibits NO synthesis and reduces its bioavailability. Vitamin D protects cells from the activity of NADPH oxidase, which generates ROS, and enhances antioxidant activity by stimulating enzymes such as superoxide dismutase. Pro-inflammatory mediators, like TNF- α and IL-6, which are risk factors for ED, stimulate NO and eNOS activity while promoting the expression of atherosclerotic factors via the NF- κ B pathway. Vitamin D inhibits pro-inflammatory activity by blocking NF- κ B signaling and reducing pro-inflammatory cytokine production [45]. Regular vitamin D intake is crucial for maintaining NO bioavailability and endothelial function.

In pathophysiological conditions, reactive oxygen species (ROS) such as superoxide anion (O₂⁻), hydrogen peroxide (H₂O₂), hydroxyl radical (\bullet OH), and peroxynitrite (ONOO⁻) disrupt antioxidant defenses,

leading to oxidative stress and the development of endothelial dysfunction. ROS are produced by mitochondria, NADPH oxidase, xanthine oxidase, and uncoupled eNOS. Vitamin D promotes antioxidant effects by increasing the expression of enzymes such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, ascorbic acid, α -tocopherol, and glutathione [46]. Additionally, vitamin D activates genetic pathways via the nuclear respiratory factor 2 (Nrf2), which regulates the expression of antioxidant enzymes and reduces ROS production.

Feenstra et al. (2023) argue that oxidative stress in fetal growth restriction is more closely related to concurrent preeclampsia than to fetal growth restriction itself [47].

Researchers from Mexico, including Perichart-Perera et al. (2021), developed an integrative artificial neural network model to predict intrauterine growth restriction based on maternal indicators such as body mass index, fat mass, pregnancy weight gain, and biochemical and oxidant-antioxidant status in the first trimester. The model demonstrated 86% accuracy [48].

Vitamin D also influences early placentation by playing an immunomodulatory role in maternal-fetal interactions. Dysregulation of T-helper cell functions can lead to both systemic and local changes, promoting the development of preeclampsia [49]. Imbalanced regulation of T-helper subgroups, such as Th1, Th2, Th17, and Tregs, alters the cytokine environment, triggering

inflammatory responses and potentially contributing to the development of hypertension and preeclampsia. At the local level, during placentation, such imbalances disrupt trophoblast infiltration and the functioning of endothelial cells.

Elevated glucocorticoid levels also contribute to preeclampsia development, manifesting in impaired spiral artery remodeling and increased levels of sFlt1, sEng, IL-1 β , and TNF α in the blood [50]. Abnormal mitochondrial morphology and dysfunction in the placenta lead to cellular damage.

Conclusions.

While research findings on the relationship between vitamin D levels and preeclampsia are not yet conclusive, growing evidence suggests that vitamin D deficiency increases the risk of adverse pregnancy outcomes, such as impaired placentation processes, immune adaptation, endothelial dysfunction, and angiogenic imbalance. Vitamin D supplementation during pregnancy may be a safe and accessible way to reduce these risks for both mother and child.

The prospects for further research.

Research on the role of vitamin D in preeclampsia development open up broad opportunities for a deeper understanding of the disease's pathogenetic mechanisms and the development of new prevention and treatment strategies aimed at reducing obstetric and perinatal losses.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-113-122

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1-035.2-085:577.161.2

Поладич І. В.

ВІТАМІН D В ГЕНЕЗІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ: СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

iren.poladich@gmail.com

Згідно з даними ВООЗ, дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою, що спричиняє численні негативні наслідки для здоров'я в багатьох країнах світу. Дослідження показують, що дефіцит вітаміну D серед вагітних коливається від 26% до 98%, і понад 66% жінок мають недостатній рівень цього вітаміну. Під час вагітності ризик дефіциту вітаміну D зростає через підвищені потреби організму матері та плода. Вітамін D – це жиророзчинна речовина і прогормон, який регулює імунітет організму, впливаючи як на природний, так і на адаптивний імунітет. Він є важливою поживною речовиною для росту та підтримки скелета, клітинної проліферації й диференціації, а також для імунної функції. Відомо, що система регуляції вітаміну D бере участь у багатьох некласичних біологічних процесах. Вітамін D відіграє важливу роль у процесах плацентації, імунної адаптації організму матері, ендотеліальної функції та ангіогенного балансу. Це робить його особливо важливим у контексті розвитку багатьох захворювань, зокрема в генезі преєклампсії. Усе це підкреслює необхідність перегляду сучасних консенсусних документів щодо ролі вітаміну D у виникненні преєклампсії.

Ключові слова: вітамін D, дефіцит вітаміну D, преєклампсія, плацента, імунна система, ендотеліальна функція, ангіогенний баланс, огляд літератури.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок в умовах швидких медико-соціальних змін», номер державної реєстрації 0123U100920.

Вступ.

Згідно з даними ВООЗ, дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою, що спричиняє численні негативні наслідки для здоров'я в багатьох країнах світу. Джерелом вітаміну D є лише обмежена кількість продуктів. Жир печінки тріски не тільки забезпечує достатню кількість вітаміну D, але й є цінним джерелом вітаміну А та жирних кислот. Крім того, яйця та їхні жовтки, гриби та печінка також визнані джере-

лами цієї важливої поживної речовини. Однак важливо підкреслити, що сонячне світло залишається основним джерелом вітаміну D, забезпечуючи 90% добової потреби організму в цьому вітаміні [1]. Важливо, щоб люди обирали правильну їжу для забезпечення достатнього споживання вітаміну D для оптимального здоров'я.

Спостерігається значна поширеність дефіциту вітаміну D (VDD) серед вагітних жінок і немовлят у всьому світі. Жінки з низьким рівнем перебування на сонці, високим індексом маси тіла (ІМТ), низьким споживанням вітаміну D і соціально-економічними труднощами, які супроводжуються неякісним харчуванням, піддаються найбільшому ризику дефіциту вітаміну D (VDD). Це призводить до дуже низьких концентрацій 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у їхніх дітей і підвищеного ризику розвитку аліментарного рахіту [2].

До факторів, що впливають на концентрацію 25(OH)D у вагітних жінок [3, 4], належать:

- Пігментація шкіри: Люди з темнішою шкірою мають більшу кількість меланіну, що зменшує здатність шкіри синтезувати вітамін D під дією ультрафіолетових (УФ) променів.
- УФ-освітлення: Вітамін D синтезується в шкірі під впливом УФ-променів. Недостатня експозиція до сонячного світла, особливо в зимові місяці, може призвести до дефіциту вітаміну D.
- Тотальне покриття шкіри з релігійних або культурних причин: Носіння одягу, що повністю закриває тіло, обмежує експозицію до сонячного світла і зменшує синтез вітаміну D.
- Соціальна депривація: Соціальна депривація може впливати на рівень вітаміну D через обмеження в харчуванні, недостатню експозицію до сонячного світла та обмежений доступ до медичних послуг.

Середня поширеність дефіциту вітаміну D у вагітних жінок і новонароджених становить 54% і 75% відповідно, а в післяпологовому періоді – 63% [5-7].

Під час вагітності в організмі матері відбуваються значні зміни, зокрема пов'язані з метаболізмом вітаміну D. Зростає інтенсивність утворення 1,25(OH)₂D₃ у нирках, і його рівень у сироватці крові жінок у третьому триместрі вагітності у два рази вищий, ніж у невагітних жінок. Відбувається трансплацентарний транспорт кальцію та інших елементів від матері до плоду. Рівень загального кальцію, іонізованого кальцію, магнію та фосфору у плода перевищує їхній рівень у крові матері [8]. Унікально для вагітності, циркулюючий 1,25-дигідроксивітамін D (1,25[OH]₂D) підвищується на ранній стадії до концентрацій, що у 2-3 рази перевищують рівні до вагітності. Одразу після пологів його концентрація у матері повертається до вихідних значень. Вміст вітаміну D у материнському молоці безпосередньо пов'язаний із статусом вітаміну D у матері [9, 10].

Встановлено, що 25(OH)D матері транспортується через плаценту до плода, де, незважаючи на нижчу метаболічну активність порівняно з 1,25(OH)₂D₃, він регулює формування кісткової системи плода, розвиток ендотелію, лімфоцитів, шкіри, дендритних клітин та гладких м'язів судин [11, 12]. Рівень 25(OH)D у пуповинній крові тісно корелює з його концентрацією у крові матері, що підтверджує проникність плаценти для цього вітаміну.

Вітамін D відіграє важливу роль у процесах плацентації, імунній адаптації організму матері, функції ендотелію та ангіогенному балансі. Це робить його особливо важливим у контексті розвитку багатьох захворювань, зокрема у генезі прееклампсії. Усе це підкреслює необхідність перегляду сучасних консенсусних документів щодо ролі вітаміну D у виникненні прееклампсії.

Мета дослідження.

Провести огляд оновлених літературних даних щодо ролі вітаміну D в генезі прееклампсії.

Об'єкт і методи дослідження.

Проведено літературний пошук та аналіз публікацій у Національній науковій медичній бібліотеці України, електронній базі даних медичних публікацій «PubMed», «Google Scholar», «Web of Science» та інших авторитетних медичних літературних базах через пошукову систему Google. Для аналізу було залучено публікації, опубліковані в період з 2019 по серпень 2024 року. Критеріями включення були: «Прееклампсія», «Плацентація та вітамін D», «Плацентація та прееклампсія», «Імунітет та вітамін D», «Імунітет та прееклампсія», «Ендотеліальна функція та вітамін D», «Ендотеліальна дисфункція та прееклампсія». У разі дублікатів і нерелевантних статей вони були виключені з дослідження. Для об'єднання даних досліджень використовували модель ефективного ефекту та метод Симоніана-Лерда.

Основна частина.

Механізми виникнення прееклампсії активно досліджуються в усьому світі. Описано понад 30 гіпотез розвитку цього ускладнення вагітності, більшість із яких акцентують увагу на порушеннях плацентації як на найважливішому факторі. Знання про патофізіологію прееклампсії продовжують удосконалюватися. Прееклампсія є складним і багатограним синдромом, що має кілька потенційних шляхів розвитку. Це системний стан, який характеризується глобальною ендотеліальною дисфункцією та поліорганною недостатністю, що впливає як на здоров'я матері, так і на плід.

На сьогодні загальноприйнятою є двоетапна модель розвитку прееклампсії, запропонована Редманом у 1991 році. Ця модель є основною догмою патофізіології прееклампсії. Перша стадія (плацентарна) пов'язана з порушеннями плацентації внаслідок неадекватної інвазії трофобластів у спіральні артерії, що призводить до зниження плацентарної перфузії. Друга стадія (клінічна, материнська) критично залежить від першої: вона характеризується розвитком ряду біологічних процесів, викликаних ішемією плаценти, що призводять до виникнення гострого материнського синдрому з системною поліорганною патологією. Незважаючи на детальний опис двоетапної моделі прееклампсії 30 років тому, залишається необхідним перегляд наявних доказів щодо численних факторів, які пояснюють критичні стадії розвитку захворювання. До них належать ангіогенні та антиангіогенні фактори (фактор росту ендотелію судин VEGF, фактор росту плаценти PlGF, частка fms-підтипу тирозинкінази 1 sFlt-1, розчинний ендоглін sEng), індукований гіпоксією фактор 1 α (HIF-1 α), мікрочастинки синцитіотрофобласту (STBM), аутоантитіла до рецепторів ангіотензину II типу 1 (AT1-AA), оксидативний стрес і стрес ендоплазматичного ретикулуму,

спричинений порушенням білкової рівноваги. Преєклампсія з раннім початком зазвичай виникає через порушення плацентарної гемостазу, тоді як преєклампсія з пізнім початком може бути пов'язана зі старінням плаценти та генетичною схильністю матері до серцево-судинних і метаболічних захворювань [13-17].

Патофізіологія цього розладу, пов'язаного з вагітністю, залишається переважно нез'ясованою, оскільки повне розуміння його механізмів і етіології є складним завданням. Однак включено кілька ключових факторів, таких як аномальний розвиток плаценти, оксидативний стрес, імунні порушення та ангіогенні дисбаланси. Аналіз плаценти жінок із преєклампсією часто виявляє артеріальний склероз, що призводить до неадекватної перфузії та подальшої ішемії [18].

Під час преєклампсії аномальна судинна реакція на плацентарну викликає плацентарну гіпоксію, що сприяє розвитку плацентарної недостатності. Натомість нормальна вагітність на ранніх термінах характеризується низьким рівнем кисню, що сприяє виробленню ангіогенного фактора HIF-1 α . Гіпоксичні умови в нормальній вагітності регулюються 2-метоксиетрадіолом, який блокує експресію HIF-1 α . У випадках преєклампсії гіпоксія призводить до підвищеної продукції HIF-1 α та sFlt-1, що в свою чергу викликає ендотеліальну дисфункцію [19].

Отже, на основі аналізу міжнародної літератури можна зробити кілька висновків. По-перше, незважаючи на численні дослідження, єдиного погляду на молекулярні механізми етіопатогенезу преєклампсії (ПЕ) досягти не вдалося. По-друге, ключову роль у розвитку цього ускладнення вагітності відіграють порушення процесів плацентарної гемостазу, імунної дезадаптації організму матері, ендотеліальної дисфункції та ангіогенного дисбалансу; однак їхня роль у формуванні ранньої та пізньої ПЕ суттєво різниться. По-третє, ідентифіковано понад 130 різних факторів ризику розвитку ПЕ (сімейна історія преєклампсії, хронічна артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, ниркова недостатність, спадкова тромбофілія тощо), але наявні дані часто неоднозначні й варіюються залежно від досліджуваної популяції. Таким чином, існуючі суперечності та відсутність консенсусу щодо окремих біологічних процесів, що беруть участь у розвитку ПЕ, зумовлюють необхідність подальших досліджень цього ускладнення вагітності [20-23].

Це підкреслює важливість розуміння, діагностики та ефективного виявлення гіповітамінозу D як фактора патогенезу гіпертензивних розладів під час вагітності для забезпечення благополуччя як матерів, так і їхніх немовлят.

Було вивчено 49 клінічних досліджень, з яких 28 досліджень були проведені за методом «випадок-контроль», а 21 — як «когортні» дослідження. Дослідження проводилися в Ірані, Китаї, Україні, Румунії, Пакистані, Нідерландах, Конго, Гані, США, Австралії, Франції, Великій Британії, Данії та Індії.

Усі включені дослідження, за винятком одного, показали зв'язок між рівнями вітаміну D та преєклампсією. Лише дослідження Abbasalizadeh S et al. (2020) не виявило зв'язку між дефіцитом вітаміну D та преєклампсією. Однак дефіцит кальцію може збільшити ризик преєклампсії у 8,5 разів [24].

У когортному дослідженні Raia-Barjat T et al. (2021) концентрацію 25(OH)D у крові матері вимірювали в

п'ять різних періодів вагітності: на 20, 24, 28, 32 та 36 тижнях. Результати показали, що 43% учасниць, у яких розвинулася преєклампсія, мали недостатній рівень вітаміну D під час вагітності [25]. Kelly CB et al. (2020) досліджували біодоступність та концентрацію 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)₂D) та зв'язуючого білка (VDBP) у плазмі крові приблизно на 12, 22 та 32 тижнях вагітності. Виявлено, що концентрація 1,25(OH)₂D була підвищеною, а рівень VDBP — зниженим у третьому триместрі у жінок, у яких згодом розвинулася преєклампсія [26]. Декілька дослідників припускають, що концентрація вітаміну D може бути новим маркером ризику преєклампсії та, можливо, пов'язана з її патогенезом [27-29].

У дослідженні Benachi A et al. (2020), яке тривало три роки за участю учасників із Бельгії та Франції, не виявлено жодної кореляції між гіповітамінозом D і преєклампсією у першому триместрі. Однак жінки з достатнім рівнем вітаміну D мали значно нижчий ризик розвитку преєклампсії [18]. Hu KL et al. (2022) проаналізували 25 530 вагітних. У ході дослідження за методом «випадок-контроль» виявлено, що дефіцит вітаміну D на ранніх та середніх термінах вагітності може сприяти розвитку преєклампсії [30]. Dahma G et al. (2022) виявили, що на 32-му тижні вагітності через нестачу вітаміну D може розвинутися плацентарна гіпертензія або преєклампсія [31]. Razaghi M et al. (2020) досліджували зв'язок між рівнем 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові матері та в пуповинній крові новонародженого. Висновки показали, що статус вітаміну D у матері позитивно корелює зі статусом вітаміну D у новонародженого [32].

Thorsen SU et al. (2021) вивчали роль регуляторних Т-клітин (Treg), важливих для збалансованої імунної системи. Дослідження проводили на 28-32 тижні вагітності у матері та пуповинній крові. Було виявлено позитивну кореляцію між рівнем 25(OH)D₃ у пуповинній крові та рівнем aTreg. Зроблено висновок, що концентрація 25(OH)D₃ може впливати на імунітет дитини [33].

Maugeri A et al. (2019) виявили, що достатня концентрація вітаміну D у вагітній позитивно впливає на тривалість вагітності, масу плода при народженні, ріст та окружність голови новонародженого [34]. Низький рівень вітаміну D може відігравати роль у розвитку преєклампсії та еклампсії, і прийом добавок може допомогти запобігти або знизити ризик їх розвитку [35]. Vivanti AJ et al. (2020) показали, що ризик преєклампсії був пов'язаний з концентрацією 25(OH)D у сироватці матері, яка була ≥ 30 нг/мл [8].

Інше дослідження, метою якого було визначити зв'язок між преєклампсією та дієтою, виявило підтверджений протягом наступних 5 років спостережень зв'язок між ними. Доза харчових добавок варіювалася в різних дослідженнях і коливалася від 400 МО до 300 000 МО на день [36]. Загалом було обстежено 440 учасників у період з березня 2016 року до червня 2019 року. Інформація про харчування була отримана за допомогою опитувальника, що складався з 78 пунктів. Концентрації 25(OH)D₂ та 25(OH)D₃ у сироватці вимірювали за допомогою рідинної хроматографії. Дослідники підтвердили гіпотезу, що при належному харчуванні та його якості преєклампсія не виникає.

Rouhani P та ін. (2023) встановили, що серед 73 626 учасників кожне підвищення концентрації циркулюючого 25(OH)D на 10 нг/мл призводить до зниження частоти прееклампсії на 14% [37]. У дослідженні Harreiter J та ін. (2022), що охопило 154 учасників із семи європейських країн за період з 2012 до 2015 року, було зроблено висновок, що вітамін D значно підвищував його рівень у матері та новонародженого [38].

Прееклампсія зазвичай визначається як системний синдром, що характеризується гіпертензією та протеїнурією, які виникають під час вагітності. Ранньою вважається прееклампсія, що розвивається до 34-го тижня вагітності. Порушення інвазії екстраворсинчастого трофобласта (EVT) у децидуальну оболонку та спіральні артерії є ключовими ознаками цього стану. Останні дані свідчать, що кальцитріол і кальцидіол значно посилюють інвазію EVT *in vitro*. Крім того, дефіцит вітаміну D порушує функцію ендотелію плацентарних судин і впливає на експресію рецептора вітаміну D (VDR) у плацентарному ендотелії.

Відомо, що 25(OH)D транспортується через плаценту до плода, де він регулює формування кісткової системи плода, розвиток ендотелію, лімфоцитів, шкіри, дендритних клітин і гладких м'язів судин. Рівень 25(OH)D у пуповинній крові корелює з його концентрацією в крові матері, що свідчить про проникність плаценти для цього метаболіту [11, 12, 28].

Ashley B та ін. (2022) досліджували механізми поглинання 25(OH)D₃ у плаценті та його метаболіти 24,25(OH)₂D₃ та 1,25(OH)₂D₃ у плода та вагітної жінки. Було розглянуто ключові медіатори поглинання 25(OH)D₃, такі як CYP27B1, CYP24A1 та VDR, протягом усієї вагітності [39]. Kelly CB та ін. (2020) досліджували концентрацію 25(OH)D, 1,25(OH)₂D та зв'язуючого білка (VDBP) у плазмі крові на різних термінах вагітності у жінок із цукровим діабетом 1 типу, виявивши зниження рівня VDBP у третьому триместрі у жінок, у яких згодом розвинулася прееклампсія [26].

Генетичні та епігенетичні фактори також впливають на концентрацію вітаміну D у плаценті. Попередні дослідження показали, що метилювання ДНК, особливо CYP24A1, відіграє важливу роль. Синцитіальні трофобласти експресують активний CYP27B1, VDR, VDBP та інші компоненти метаболізму вітаміну D [39, 40].

Reddy та ін. (2022) досліджували плацентарні, фетальні та материнські серцево-судинні маркери при прееклампсії, виявивши, що маркери sFlt-1/PlGF та оцінка передбачуваної ваги плода є ефективними [41]. Також дослідження Suresh S та ін. (2023) підтвердило ефективність співвідношення sFlt-1/PlGF у прогнозуванні ускладнень під час вагітності [42].

Vai K та ін. (2021) досліджували екзосоми, які можуть бути потенційними біомаркерами для діагностики вагітності. Екзосоми з'являються в крові матері вже через шість днів після зачаття, і їх кількість зростає протягом гестаційного періоду [43].

Вітамін D відіграє важливу роль у фізіологічних процесах, включаючи модуляцію окислювального стресу, який є критичним фактором у розвитку гіпертонічних станів [44].

Вітамін D має вазопротекторний ефект, і його дефіцит призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД). Основними ознаками ЕД є зниження

біодоступності потужного ендотеліозалежного вазодилатора – оксиду азоту (NO), що сприяє ранньому розвитку атеросклерозу. У ендотеліальних клітинах вітамін D регулює синтез NO шляхом активації ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Підвищена активність активних форм кисню (АФК) сприяє окислювальному стресу, що пригнічує синтез NO та знижує його біодоступність. Вітамін D захищає клітини від активності нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-оксидази (НАДФН-оксидази), яка утворює АФК, і посилює антиоксидантну активність шляхом стимуляції ферментів, таких як супероксиддисмутаза. Прозапальні медіатори, такі як TNF- α та IL-6, що є факторами ризику для ЕД, стимулюють активність NO та eNOS, а також підвищують експресію атеросклеротичних факторів через шлях NF- κ B. Вітамін D пригнічує прозапальну активність, блокуючи передачу сигналу через NF- κ B та знижуючи вироблення прозапальних цитокінів [45]. Регулярний прийом вітаміну D важливий для підтримки біодоступності NO та функції ендотелію.

У патофізіологічних умовах активні форми кисню, такі як супероксид-аніон (O₂⁻), переокис водню (H₂O₂), гідроксильний радикал (\bullet OH) і пероксинітрил (ONOO⁻), порушують антиоксидантний захист, що призводить до окислювального стресу і розвитку ендотеліальної дисфункції. АФК виробляються мітохондріями, NADPH-оксидазою, ксантинооксидазою та незв'язаною eNOS. Вітамін D сприяє антиоксидантним ефектам, підвищуючи експресію ферментів, таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза, аскорбінова кислота, α -токоферол і глутатіон [46]. Крім того, вітамін D активує генетичні шляхи через ядерний респіраторний фактор 2 (Nrf2), який регулює експресію антиоксидантних ферментів і знижує вироблення АФК.

Feenstra та ін. (2023) стверджують, що окислювальний стрес при затримці розвитку плода більше пов'язаний із супутньою прееклампсією, ніж із самим затримкою розвитку плода [47].

Дослідники з Мексики, зокрема Perichart-Perera та ін. (2021), створили інтегративну модель штучної нейронної мережі для прогнозування затримки внутрішньоутробного розвитку плода на основі материнських показників, таких як індекс маси тіла, жировий компонент, набір ваги під час вагітності, біохімічний та оксидантно-антиоксидантний статус у першому триместрі. Модель продемонструвала точність у 86% [48].

Вітамін D також впливає на ранню плацентацию, виконуючи імуномодулюючу роль у взаємодії матері та плода. Дисбаланс функцій Т-хелперних клітин може призводити до системних та локальних змін, сприяючи розвитку прееклампсії [49]. Порушення регуляції субгруп Т-хелперів, таких як Th1, Th2, Th17 і Tregs, змінює цитокінове середовище, що викликає запальні реакції та може сприяти розвитку гіпертонії і прееклампсії. На локальному рівні, під час плацентатії, такий дисбаланс порушує інфільтрацію трофобластів і функціонування ендотеліальних клітин судин.

Підвищений рівень глюкокортикоїдів також сприяє розвитку прееклампсії, що проявляється порушенням ремоделювання спіральних артерій та підвищенням рівнів sFlt1, sEng, IL-1 β та TNF α у крові [50]. Аномальна морфологія мітохондрій та їхня дисфункція в плацентах призводять до пошкодження клітин.

Висновки.

Хоча результати досліджень про зв'язок між рівнем вітаміну D та прееклампсією ще не є остаточними, зростає кількість доказів того, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик несприятливих наслідків під час вагітності, таких як порушення процесів плацентарної, імунної адаптації, ендотеліальної дисфункції та ангіогенний дисбаланс. Прийом добавок вітаміну D під час вагітності може бути безпечним та доступним

способом зниження цих ризиків для матері та дитини.

Перспективи подальших досліджень.

Дослідження ролі вітаміну D у розвитку прееклампсії відкривають широкий спектр можливостей для поглибленого розуміння патогенетичних механізмів захворювання та розробки нових стратегій профілактики й лікування, з метою зниження акушерських та перинатальних втрат.

References / Література

- Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237-244. DOI: [10.1016/j.pedneo.2019.04.007](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007).
- Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;201:105669. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2020.105669](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669).
- Giacoia EG, Costanzo PR, Mansour JL. Options for consumed vitamins D and your connection with obesity and indulgence at the top of the mountain in Buenos Aires. *Rev. Arg. Endocrinol. Metab.* 2019;56:31-40. DOI: [10.3495/nu120890901](https://doi.org/10.3495/nu120890901).
- Sotunde OF, Laliberte A, Weiler HA. Maternal risk factors and newborn infant vitamin D status: a scoping literature review. *Nutr Res.* 2019;63:1-20. DOI: [10.1016/j.nutres.2018.11.011](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.11.011).
- Ni M, Zhang Q, Zhao J, Shen Q, Yao D, Wang T, et al. Relationship between maternal vitamin D status in the first trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: a retrospective single center study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):330. DOI: [10.1186/s12887-021-02730-z](https://doi.org/10.1186/s12887-021-02730-z).
- Morales-Suárez-Varela M, Uçar N, Soriano JM, Llopis-Morales A, Sanford BS, Grant WB. Vitamin D-Related Risk Factors for Maternal Morbidity and Mortality during Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(19):4124. DOI: [10.3390/nu14194124](https://doi.org/10.3390/nu14194124).
- Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 2022;14(9):1900. DOI: [10.3390/nu14091900](https://doi.org/10.3390/nu14091900).
- Vivanti AJ, Monier I, Salakos E, Elie C, Tsatsaris V, Senat MV, et al. Vitamin D and pregnancy outcomes: Overall results of the FEPED study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(8):101883. DOI: [10.1016/j.jogoh.2020.101883](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101883).
- Wagner CL, Hulsey TC, Ebeling M, Shary JR, Asghari G, Howard CR, et al. Safety Aspects of a Randomized Clinical Trial of Maternal and Infant Vitamin D Supplementation by Feeding Type Through 7 Months Postpartum. *Breastfeed Med.* 2020;15(12):765-775. DOI: [10.1089/bfm.2020.0056](https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0056).
- Wang H, Zhang F, Li B, Fu M, Shan X, Ma Y. Three-stage pattern of rapid increase, plateau, and subsequent decline in vitamin D concentration during pregnancy among Chinese women: a large-scale survey. *Front Nutr.* 2023;10:1238389. DOI: [10.3389/fnut.2023.1238389](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1238389).
- Mao D, Yuen LY, Ho CS, Wang CC, Tam CH, Chan MH, et al. The Association of Prenatal Vitamin D Status With Pregnancy and Neonatal Outcomes. *J Endocr Soc.* 2023;8(1):bvad142. DOI: [10.1210/endo/bvad142](https://doi.org/10.1210/endo/bvad142).
- Mao D, Yuen LY, Ho CS, Wang CC, Tam CH, Chan MH, et al. Maternal and Neonatal 3-epi-25-hydroxyvitamin D Concentration and Factors Influencing Their Concentrations. *J Endocr Soc.* 2021;6(1):bvab170. DOI: [10.1210/endo/bvab170](https://doi.org/10.1210/endo/bvab170).
- Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:12381. DOI: [10.1136/bmj.l2381](https://doi.org/10.1136/bmj.l2381).
- Pankiewicz K, Fijałkowska A, Issat T, Maciejewski TM. Insight into the Key Points of Preeclampsia Pathophysiology: Uterine Artery Remodeling and the Role of MicroRNAs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3132. DOI: [10.3390/ijms22063132](https://doi.org/10.3390/ijms22063132).
- Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Vázquez CM, Mate A, et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(2):165354. DOI: [10.1016/j.bbadis.2018.12.005](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.005).
- Haram K, Mortensen JH, Myking O, Magann EF, Morrison JC. The Role of Oxidative Stress, Adhesion Molecules and Antioxidants in Preeclampsia. *Curr Hypertens Rev.* 2019;15(2):105-112. DOI: [10.2174/1573402115666190119163942](https://doi.org/10.2174/1573402115666190119163942).
- Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1019-S1034. DOI: [10.1016/j.ajog.2020.10.022](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.022).
- Benachi A, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Senat MV, et al. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study. *Clin Nutr.* 2020;39(2):440-446. DOI: [10.1016/j.clnu.2019.02.015](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.015).
- Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra PV. Preeclampsia: Pathophysiology and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(2):101975. DOI: [10.1016/j.jogoh.2020.101975](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101975).
- Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4246. DOI: [10.3390/ijms20174246](https://doi.org/10.3390/ijms20174246).
- Gathiram P, Moodley J. The Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Preeclampsia: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(11):89. DOI: [10.1007/s11906-020-01098-2](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01098-2).
- Gyselaers W. Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events. *J Clin Med.* 2020;9(7):2245. DOI: [10.3390/jcm9072245](https://doi.org/10.3390/jcm9072245).
- Michalczyk M, Celewicz A, Celewicz M, Woźniakowska-Gondek P, Rzepka R. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:3864941. DOI: [10.1155/2020/3864941](https://doi.org/10.1155/2020/3864941).
- Abbasalizadeh S, Abam F, Mirghafourvand M, Abbasalizadeh F, Taghavi S, Hajizadeh K. Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(8):1069-1073. DOI: [10.1080/01443615.2019.1678575](https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1678575).
- Raia-Barjat T, Sarkis C, Rancon F, Thibaudin L, Gris JC, Alfaidy N, et al. Vitamin D deficiency during late pregnancy mediates placenta-associated complications. *Sci Rep.* 2021;11(1):20708. DOI: [10.1038/s41598-021-00250-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-00250-5).
- Kelly CB, Wagner CL, Shary JR, Leyva MJ, Yu JY, Jenkins AJ, et al. Vitamin D Metabolites and Binding Protein Predict Preeclampsia in Women with Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 2020;12(7):2048. DOI: [10.3390/nu12072048](https://doi.org/10.3390/nu12072048).
- Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, Rivero-Blanco T, Pérez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery.* 2020;87:102707. DOI: [10.1016/j.midw.2020.102707](https://doi.org/10.1016/j.midw.2020.102707).
- Yuan Y, Tai W, Xu P, Fu Z, Wang X, Long W, et al. Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with risk of preeclampsia: a nested case-control study and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(10):1576-1585. DOI: [10.1080/14767058.2019.1640675](https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1640675).
- Pashapour S, Golmohammadlou S, Behrooz-Lak T, Ghasemnejad-Berenji H, Sadeghpour S, Ghasemnejad-Berenji M. Relationship between low maternal vitamin D status and the risk of severe preeclampsia: A case control study. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:161-165. DOI: [10.1016/j.preghy.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.02.001).
- Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(5):999. DOI: [10.3390/nu14050999](https://doi.org/10.3390/nu14050999).
- Dahma G, Neamtu R, Nitu R, Gluhovschi A, Bratosin F, Grigoras ML, et al. The Influence of Maternal Vitamin D Supplementation in Pregnancies Associated with Preeclampsia: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2022;14(15):3008. DOI: [10.3390/nu14153008](https://doi.org/10.3390/nu14153008).

32. Razaghi M, Gharibeh N, Vanstone CA, Sotunde OF, Wei SQ, McNally D, et al. Maternal excess adiposity and serum 25-hydroxyvitamin D <math>< 50\text{ nmol/L}</math> are associated with elevated whole body fat mass in healthy breastfed neonates. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):83. DOI: [10.1186/s12884-022-04403-w](https://doi.org/10.1186/s12884-022-04403-w).
33. Thorsen SU, Collier F, Pezic A, O'Hely M, Clarke M, Tang MLK, et al. Maternal and Cord Blood 25-Hydroxyvitamin D3 Are Associated with Increased Cord Blood and Naive and Activated Regulatory T Cells: The Barwon Infant Study. J Immunol. 2021;206(4):874-882. DOI: [10.4049/jimmunol.2000515](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000515).
34. Maueri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2019;11(2):442. DOI: [10.3390/nu11020442](https://doi.org/10.3390/nu11020442).
35. Osman OM, Gaafar T, Eissa TS, Abdella R, Ebrashy A, Ellithy A. Prevalence of vitamin D deficiency in Egyptian patients with pregnancy-induced hypertension. J Perinat Med. 2020;48(6):583-588. DOI: [10.1515/jpm-2020-0055](https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0055).
36. Huang XM, Liu YH, Zhang H, Cao Y, Dou WF, Duan DD, et al. Dietary and serum vitamin D and preeclampsia risk in Chinese pregnant women: a matched case-control study. Br J Nutr. 2022;128(1):84-92. DOI: [10.1017/S0007114521002956](https://doi.org/10.1017/S0007114521002956).
37. Rouhani P, Mokhtari E, Lotfi K, Saneei P. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and preeclampsia: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies with GRADE assessment. Nutr Rev. 2023;81(10):1267-1289. DOI: [10.1093/nutrit/nuad006](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad006).
38. Harreiter J, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Devlieger R, Galjaard S, et al. Vitamin D3 Supplementation in Overweight/Obese Pregnant Women: No Effects on the Maternal or Fetal Lipid Profile and Body Fat Distribution—A Secondary Analysis of the Multicentric, Randomized, Controlled Vitamin D and Lifestyle for Gestational Diabetes Prevention Trial (DALI). Nutrients. 2022;14(18):3781. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14183781>.
39. Ashley B, Simner C, Manousopoulou A, Jenkinson C, Hey F, Frost JM, et al. Placental uptake and metabolism of 25(OH)vitamin D determine its activity within the fetoplacental unit. Elife. 2022;11:e71094. DOI: [10.7554/eLife.71094](https://doi.org/10.7554/eLife.71094).
40. Turner DJ, Saveliev A, Salerno F, Matheson LS, Screen M, Lawson H, et al. A functional screen of RNA binding proteins identifies genes that promote or limit the accumulation of CD138+ plasma cells. Elife. 2022;11:e72313. DOI: [10.7554/eLife.72313](https://doi.org/10.7554/eLife.72313).
41. Reddy M, Palmer K, Rolnik DL, Wallace EM, Mol BW, Da Silva Costa F. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;59(5):596-605. DOI: [10.1002/uog.24851](https://doi.org/10.1002/uog.24851).
42. Suresh S, Patel E, Mueller A, Morgan J, Lewandowski WL, Verlohren S, et al. The Additive Role of Angiogenic Markers for Women with Confirmed Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2023;228:573.e1-11.
43. Bai K, Li X, Zhong J, Ng EHY, Yeung WSB, Lee CL, et al. Placenta-Derived Exosomes as a Modulator in Maternal Immune Tolerance During Pregnancy. Front Immunol. 2021;12:671093. DOI: [10.3389/fimmu.2021.671093](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671093).
44. Kumar J, Sharma A, Dasgupta A, Podder A, Naregal G, Iqbal MK, et al. Unraveling the Relationship Between Vitamin D and Oxidative Stress: A Cross-Sectional Study. Cureus. 2024;16(8):e67818. DOI: [10.7759/cureus.67818](https://doi.org/10.7759/cureus.67818).
45. Motamed S, Nikooyeh B, Anari R, Motamed S, Mokhtari Z, Neyestani T. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress and inflammatory biomarkers in pregnant women: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):816. DOI: [10.1186/s12884-022-05132-w](https://doi.org/10.1186/s12884-022-05132-w).
46. Haram K, Mortensen JH, Myking O, Magann EF, Morrison JC. The Role of Oxidative Stress, Adhesion Molecules and Antioxidants in Preeclampsia. Curr Hypertens Rev. 2019;15(2):105-112. DOI: [10.2174/1573402115666190119163942](https://doi.org/10.2174/1573402115666190119163942).
47. Feenstra ME, Bourgonje MF, Bourgonje AR, Schoots MH, Hillebrands JL, Muller Kobold AC, et al. Systemic Oxidative Stress in Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction Associates with Concomitant Pre-Eclampsia, Not with Severity of Fetal Growth Restriction. Antioxidants (Basel). 2023;13(1):46. DOI: [10.3390/antiox13010046](https://doi.org/10.3390/antiox13010046).
48. Perichart-Perera O, González-Leyva CP, González-Ludlow I, Tolentino-Dolores M, Solis-Paredes M, Reyes-Muñoz E, et al. Vitamin D Deficiency in Mexican Pregnant Women: Is Supplementation with ≤ 400 IU/day Enough? Nutrients. 2020;12(9):2517. DOI: [10.3390/nu12092517](https://doi.org/10.3390/nu12092517).
49. Verlohren S, Droge LA. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2020;226:S1048-1058.
50. Zhou Q, Wu Y, Zhang D. Exploring the role of T helper subgroups and their cytokines in the development of pregnancy-induced hypertension. Front Immunol. 2023;14:1126784. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1126784](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1126784).

ВІТАМІН D В ГЕНЕЗІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ: СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Поладич І. В.

Резюме. Дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою, що впливає на здоров'я багатьох людей, зокрема вагітних жінок і новонароджених. Під час вагітності організм жінки зазнає значних змін, особливо щодо метаболізму вітаміну D. Рівень активного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крові вагітних збільшується, що сприяє трансплацентарному транспорту кальцію до плода. Крім того, рівень 25(OH)D матері впливає на його концентрацію у плода, що має ключове значення для формування кісткової системи, розвитку судин і імунної системи дитини. Ціль: провести пошук та аналіз публікацій в електронних базах бібліотек щодо ролі вітаміну D у генезі преєклампсії.

Мета: провести огляд оновлених літературних даних щодо ролі вітаміну D в генезі преєклампсії.

Об'єкт і методи дослідження: аналіз сучасних поглядів на роль вітаміну D, як етіопатогенетичного фактору розвитку преєклампсії за результатами аналізу медичної наукової літератури на основі баз даних PubMed, «Google Scholar», «Web of Science» та інших авторитетних медичних літературних базах через пошукову систему Google з 2019 по серпень 2024 роки. Критеріями включення були: «Преєклампсія», «Плацентажія та вітамін D», «Плацентажія та преєклампсія», «Імунітет та вітамін D», «Імунітет та преєклампсія», «Ендотеліальна функція та вітамін D», «Ендотеліальна дисфункція та преєклампсія». У разі дублікатів і нерелевантних статей вони були виключені з дослідження. Для обґрунтування даних досліджень використовували модель ефективного ефекту та метод Симоніана-Лерда.

Основна частина. Усі включені дослідження показали, що рівні вітаміну D пов'язані з преєклампсією, за винятком двох досліджень, які не виявили зв'язку між вітаміном D і преєклампсією. Доза вітаміну D відіграє вирішальну роль у розвитку захворювання, оскільки чим вища доза, тим менший ризик розвитку преєклампсії. Загалом із 49 досліджень 28 є рандомізованими клінічними дослідженнями, які вивчають роль добавок вітаміну D у преєклампсії.

Доза харчових добавок варіюється в різних дослідженнях і коливається від 400 МО до 300 000 МО на день. Дослідження підтвердили, що несприятливими наслідками вагітності при преєклампсії може бути гіповітаміноз D під час вагітності, що впливає на процеси плацентажії, імунної адаптації, ендотеліальної дисфункції та ангіогенного балансу. Окрім цього, розглядаються механізми, за допомогою яких вітамін D регулює ці процеси.

Висновки. Хоча висновки щодо зв'язку між рівнем вітаміну D та прееклампсією у матері не є остаточними, зростає кількість доказів того, що дефіцит вітаміну D під час вагітності підвищує ризик кількох несприятливих подій, які можуть ускладнити вагітність: це процеси плацентації, імунної адаптації, ендотеліальної дисфункції та ангіогенного балансу. Додатки вітаміну D під час вагітності можуть бути безпечним та доступним способом зниження ризику несприятливих подій для матері й дитини. У цілому, достатнє перебування на сонці, дієта, багата на вітамін D, та фізична активність повинні розглядатися як перші кроки для запобігання дефіциту, тоді як додатки вітаміну D можуть бути рекомендовані жінкам із підтвердженим серйозним дефіцитом.

Ключові слова: вітамін D, дефіцит вітаміну D, прееклампсія, плацента, імунна система, ендотеліальна функція, ангіогенний баланс, огляд літератури.

VITAMIN D IN THE GENESIS OF PREECLAMPSIA: CURRENT UNDERSTANDING OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

Poladych I. V.

Abstract. Vitamin D deficiency is a global issue that significantly impacts the health of many individuals, particularly pregnant women and newborns. During pregnancy, a woman's body undergoes considerable changes, especially in the metabolism of vitamin D. The levels of active $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in the blood increase, facilitating the transplacental transfer of calcium to the fetus. Moreover, the mother's $25(\text{OH})\text{D}$ levels directly affect fetal concentrations, which is crucial for the development of the skeletal system, vascular health, and the immune system of the child.

Aim: to review the updated literature on the role of vitamin D in the genesis of pre-eclampsia.

Object and research methods: analysis of medical scientific literature from the databases PubMed, Google Scholar, Web of Science, and other reputable medical literature databases through the Google search engine from 2019 to August 2024. The inclusion criteria were: «Preeclampsia,» «Placentation and Vitamin D,» «Placentation and Preeclampsia,» «Immunity and Vitamin D,» «Immunity and Preeclampsia,» «Endothelial Function and Vitamin D,» «Endothelial Dysfunction and Preeclampsia.» Duplicates and irrelevant articles were excluded from the study. The analysis was conducted using the random-effects model and the Simonian-Laird method to substantiate the data.

Main part. All included studies showed that vitamin D levels are associated with preeclampsia, except for two studies that found no connection between vitamin D and preeclampsia. The dosage of vitamin D plays a crucial role in disease development, with higher doses associated with a lower risk of preeclampsia. Out of 49 studies, 28 were randomized clinical trials examining the role of vitamin D supplementation in preeclampsia.

The dosage of supplements varied, ranging from 400 IU to 300,000 IU per day. Studies confirmed that vitamin D deficiency during pregnancy can lead to adverse outcomes, such as impaired placentation, immune adaptation, endothelial dysfunction, and angiogenic imbalance. Additionally, mechanisms through which vitamin D regulates these processes were discussed.

Conclusions. Although conclusions regarding the relationship between maternal vitamin D levels and preeclampsia are not definitive, increasing evidence suggests that vitamin D deficiency during pregnancy raises the risk of several adverse events, complicating pregnancy through placental processes, immune adaptation, endothelial dysfunction, and angiogenic imbalance. Vitamin D supplementation during pregnancy may be a safe and accessible way to reduce the risk of adverse maternal and fetal outcomes. Adequate sun exposure, a diet rich in vitamin D, and physical activity should be considered as primary steps to prevent deficiency, while vitamin D supplements may be recommended for women with confirmed severe deficiency.

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, preeclampsia, placenta, immune system, endothelial function, angiogenic balance, literature review.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Poladych I. V.: <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Poladych Iryna Volodymyrivna / Поладич Ірина Володимирівна

Vogomolets National Medical University / Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Ukraine, 03150, Kyiv, 9 Predslavinska str. / Адреса: Україна, 03150, м. Київ, вул. Предславинська 9

Tel.: 0974668872 / Тел.: 0974668872

E-mail: iren.poladich@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 10.08.2024 / Стаття надійшла 10.08.2024 року
Accepted 15.11.2024 / Стаття прийнята до друку 15.11.2024 року